



骨転移に対するビスフォスフォネート製剤投与中に 非定型大腿骨不全骨折を発症した副乳癌の1例

著者名	地曳 典恵, 岡本 高宏, 清水 由実, 神津 教倫
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	89
号	1
ページ	13-16
発行年	2019-02-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032273

doi: 10.24488/jtwmu.89.1_13(https://doi.org/10.24488/jtwmu.89.1_13)

骨転移に対するビスフォスフォネート製剤投与中に 非定型大腿骨不全骨折を発症した副乳癌の1例

¹東京女子医科大学八千代医療センター乳腺・内分泌外科

²東京女子医科大学医学部乳腺・内分泌・小児外科学

³こうづ整形外科

ジビキ ノリエ オカモト タカヒロ シミズ ユミ コウヅ ノリツネ
地曳 典恵¹・岡本 高宏²・清水 由実^{1,2}・神津 教倫³

(受理 2019年1月16日)

Incomplete Atypical Femoral Fracture Related to Long-term Bisphosphonate Therapy in a Case of Accessory Breast Cancer with Bone Metastasis

Norie Jibiki,¹ Takahiro Okamoto,² Yumi Shimizu,^{1,2} and Noritsune Kouzu³

¹Department of Breast and Endocrinological Surgery,

Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Chiba, Japan

²Department of Breast, Endocrine and Pediatric Surgery, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

³Kouzu Orthopaedic Clinic, Chiba, Japan

A 76-year-old woman presented with a 3-cm-sized tumor in the right axilla, with dermal infiltration. Core needle biopsy revealed invasive ductal carcinoma, and immunohistochemical findings revealed positivity for estrogen receptor (ER) and negativity for progesterone receptor (PgR) and HER2. She was diagnosed as having accessory breast cancer with multiple bone metastases and was classified as stage IV. Bisphosphonate (BP) therapy was initiated, and 78 months after starting BP therapy, she developed discomfort in her right femoral area, with pain on walking. Plain radiographs revealed localized thickening of the right femoral lateral bone cortex. An incomplete transverse fracture on computed tomography and low signal intensity on T1-weighted magnetic resonance images in the same location suggested repair process after an atypical femoral fracture because of long-term BP therapy. Bone scintigraphy, 1 year earlier, had shown slight right-sided lateral femoral uptake. BP therapy was discontinued, and the pain improved with conservative management. At present, 30 months later, no skeletal-related adverse events have occurred, and the atypical femoral fracture is stable. In this case, a suspicion of atypical femoral fracture based on symptoms of advanced disease prompted the diagnosis of an incomplete fracture. Atypical femoral fractures must be suspected in patients on long-term BP therapy.

Key Words: atypical femoral fracture, bisphosphonates, bone metastasis

✉: 地曳典恵 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96 東京女子医科大学八千代医療センター乳腺・内分泌外科
E-mail: jibiki.norie@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.89.1_13

Copyright © 2019 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

緒 言

近年、ビスフォスフォネート製剤 (BP 製剤) の長期投与と非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fracture: AFF) の関連性が指摘されている¹⁾。薬物治療の進歩により進行再発乳癌の予後は改善し、骨転移に対する長期の BP 製剤投与による AFF の報告も散見されるようになった^{2)~10)}。しかし、この有害事象は実臨床においてまだ十分に認識されていないように思われる。今回、副乳癌骨転移に対する BP 製剤長期投与中に大腿骨不全骨折を発症し AFF と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：76 歳，女性．身長 153.8 cm，体重 45.7 kg.

主訴：右大腿部の違和感，歩行時の痛み．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：肺癌検診 2 次検査の CT 検査で右腋窩腫瘤を指摘され，当科へ紹介となった．右腋窩に約 3 cm の皮膚浸潤を伴った腫瘤を認めた．針生検では，浸潤性乳管癌，ER 陽性，PgR 陰性，HER2 陰性，固有乳腺との連続性はなく，副乳癌と診断した．肺転移，肝転移は認めず，多発する骨転移を認めた．Stage IV 進行乳癌として化学療法を施行した．EC 療法 (epirubicin ; 90 mg/m², cyclophosphamide ; 600 mg/m²) を 4 コース施行後，weekly paclitaxel (80 mg/m²) を 12 コース施行した．化学療法の臨床学的治療効果は Partial Response の状態で，その後，病勢が安定したため，内分泌療法 (anastrozole) に変更し，BP 製剤を 4 週 1 回投与で開始した．内分泌療法の臨床学的治療効果は Stable Disease の状態で，さらに 2 年後に同 BP 製剤を 8 週 1 回に変更して継続していた．BP 製剤開始から 78 か月後に，右大腿部の違和感と歩行時の痛みが出現して来院した．

来院時現症：右大腿部の痛みは軽度であり，歩行は可能な状態であった．右大腿部に腫脹や圧痛は認めなかった．

単純 X 線検査：右大腿骨外側骨皮質の限局的な肥厚を認めた (Figure 1A)．

CT 検査：同部位に横骨折の修復像と考えられる骨皮質や海綿骨の肥厚，硬化像を認めた (Figure 1B)．

MRI 検査：同部位に T1 強調画像で骨皮質の肥厚による低信号の変化を認めた (Figure 1C)．

骨シンチグラム：AFF 診断 6 か月前の画像を見

返すと，右大腿骨外側にわずかな集積を認めていた (Figure 2)．

臨床経過：大腿骨非定型不全骨折の修復過程と診断し，副乳癌の病勢は落ち着いていたため BP 製剤を中止する方針とし，保存的に歩行時の痛みは軽快した．BP 製剤投与中止から 30 か月の現在，AFF は完全骨折に至っていない．副乳癌の病勢として新たな臓器転移は認めず，骨転移の画像上の増悪は認めないが，腫瘍マーカーの上昇を認めたため内分泌治療を fulvestrant に変更した．BP 製剤の再開，抗 RANKL 製剤の開始はしていないが，骨転移による骨関連事象は認めていない．

考 察

2005 年に Odvina らは BP 製剤長期投与が骨代謝回転を過剰に抑制することを報告し¹⁾，AFF が注目されるようになった．当初，骨粗鬆症に対する BP 製剤の長期投与による AFF の報告が多かったが，最近では悪性腫瘍の骨転移に対する治療での発症報告も散見されるようになってきた^{2)~10)}．

AFF の診断基準は，American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) により 2010 年に定義され¹¹⁾，さらに 2013 年に改訂された¹²⁾．骨折部位が大腿骨小転子遠位部直下から顆上部直下までの骨幹部であり，①外傷が全くないか，軽微である．②骨折線は側方の皮質を起点とし，横骨折もしくは斜骨折である．③完全骨折では内側スパイクを認めることがある．不全骨折では外側皮質のみに骨折線を認める．④粉碎骨折なし，もしくは軽微な粉碎である．⑤骨折部位には外側骨皮質の限局性骨膜反応を認める．以上の主な 5 つの特徴のうち少なくとも 4 つを満たせば AFF と診断する．副次的な特徴として，骨幹部の皮質骨厚の全体的な増加，鼠径部または大腿部の痛みといった前駆症状，両側性の完全骨折または不全骨折，骨折治癒の遅延がある．

BP 製剤の長期投与については明確な定義がない．乳癌骨転移治療で AFF を発症した本邦報告例の BP 製剤開始から骨折までの期間は 2 年～9 年と幅が広い^{2)~9)}．Ota ら¹³⁾は，BP 製剤もしくはデノスマブを使用した乳癌骨転移患者の 32 例 64 肢のうち 8/64 肢 (12.5%) に AFF 変化を認め，5/64 肢 (7.8%) に完全骨折を認め，AFF の変化を認めるまでの期間の中央値は 48.8 (22～75) か月であったと報告している．Dell ら¹⁴⁾は，AFF の発生率は BP 製剤の使用期間が長くなるにつれて増加すると報告し，投与が 5 年を超える場合は AFF に注意が必要としている．骨

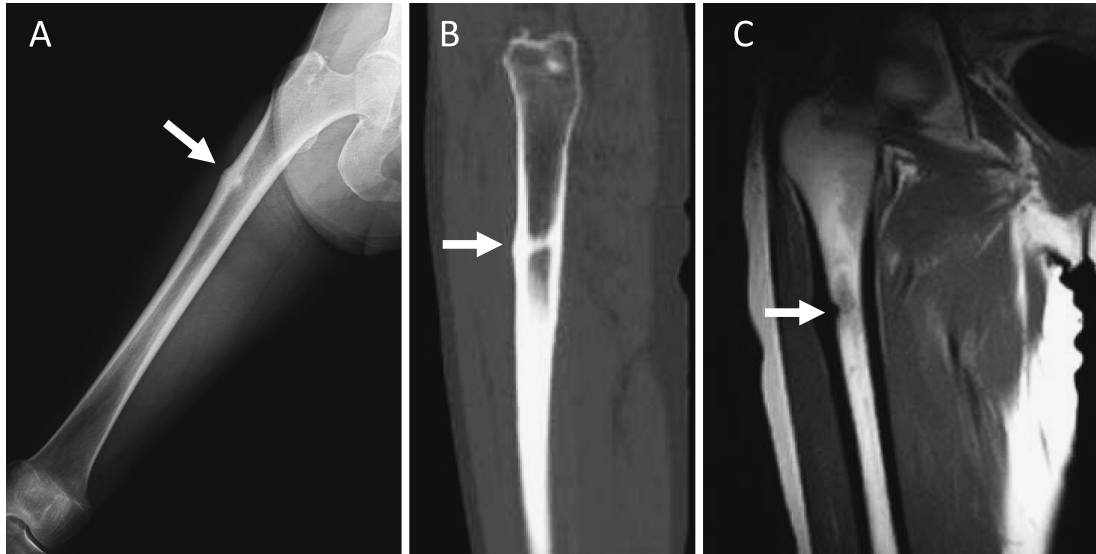


Figure 1

A Plain X-ray image. Plain X-ray images showing thickening of lateral bone cortex (arrow).

B Computed tomography. Computed tomography showing thickening of lateral bone cortex (arrow).

C Magnetic resonance imaging. Magnetic resonance imaging showing thickening of lateral bone cortex on T1-weighted images (arrow).



Figure 2 Bone scintigraphy.

Bone scintigraphy demonstrating slight uptake in lateral side of the right femur (arrow).

転移に対する BP 製剤の投与量は骨粗鬆症より多く、経口投与に比べ経静脈的投与の方が AFF の発生頻度が高いと報告され¹⁵⁾、ASBMR による閉経後女性の骨粗鬆症に対する長期 BP 治療管理アルゴリ

ズムでは、5 年間の経口 BP 製剤投与または 3 年の静注 BP 製剤投与を受けた患者において継続・休薬の評価を提唱している¹⁶⁾。3 年以上の骨転移に対する BP 製剤投与例では特に AFF に注意する必要があるのではないかと考える。自験例は BP 製剤投与開始から 6 年 6 か月と長期投与されており AFF のリスクが高かった。受傷機転は明らかでなく、大腿部の違和感、歩行時の痛みを訴えて来院され、単純 X 線検査で外側骨皮質の限局性骨膜反応を認めたため AFF を疑い不全骨折の状態と診断し得た。AFF は完全骨折で発見されることがほとんどであり、振り返ると前駆症状が確認されることが多い^{2)~10)}。本邦報告例において不全骨折で診断し得た乳癌骨転移 BP 製剤長期投与例の AFF は 2 例だけであった⁹⁾¹⁰⁾。工藤らの報告では、AFF の前駆症状である右大腿部痛を呈していた¹⁰⁾。寺西らは繰り返す鼠径部痛と X 線画像の変化から AFF と診断した⁹⁾。BP 製剤長期投与例においてこれらの前駆症状を認める場合は AFF を念頭に置く必要がある。

自験例が完全骨折に至らなかった要因は、体重が軽く下腿にかかる荷重負担が少なかったこと、前駆症状ですみやかに診断し得たことで活動性を制限し注意喚起ができたこと、BP 製剤を中止したことで骨折の修復機能が働いた可能性を考えた。AFF の不全骨折の治療について他の報告によれば保存的に経

過観察した場合、疼痛が遷延したり、変位や完全骨折に至る症例もあり、不全骨折の時点で内固定を行った方が生活の質の低下が少なく、早期に手術を考慮すべきであるとの意見もある⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。骨粗鬆症治療においてはBP製剤の中止によってAFFの発症は減少したという報告¹⁷⁾もあるが、ASBMRではBP製剤休業によるAFF発症リスク減少については明らかではないとしている¹⁶⁾。さらに悪性腫瘍に対するBP製剤の休業におけるAFF発症リスク減少に関する報告はない。悪性腫瘍の治療においてBP製剤を中止した場合、骨転移の骨関連事象が増加する可能性がある。AFFの不全骨折に対する治療方針に一定の見解がない現状では、原疾患の予後予測と骨転移による骨関連事象の発症リスク、AFFの完全骨折に至るリスクを整形外科と連携して総合的に評価して検討する必要がある。骨折の修復機能が働かず、完全骨折のリスクが高いと判断した場合は外科的治療も念頭において慎重に経過観察する必要があると考える。悪性腫瘍に対するBP製剤の使用におけるAFFを不全骨折で診断した報告はまだ少なく、早期に診断し症例を蓄積することで今後の研究に期待がされる。

結 論

今回われわれは、副乳癌骨転移に対するBP製剤長期投与中に不全骨折で発見し得たAFFを経験した。悪性腫瘍骨転移治療中にBP製剤投与が長期となった場合、AFFの発症を念頭におき前駆症状に注意する必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 1294-1301, 2005
- 2) 江口英人, 杉村 聡, 石田 崇ほか: ゼレドロン酸の長期投与により生じた両側大腿骨転子下骨折の1例. *骨折* **36**: 937-940, 2014
- 3) 足立祥子, 成井一隆, 山田顕光ほか: 乳癌骨転移に対する bisphosphonate 長期投与に伴う大腿骨非定型骨折の1例. *日臨外会誌* **76**: 2930-2934, 2015
- 4) 高田慎太郎, 坂本優子, 野沢雅彦ほか: 乳癌に対するゼレドロン酸(ゾメタ)投与中の患者に発生した大腿骨非定型骨折の2例. *骨折* **38**: 834-837, 2016
- 5) 尾崎友理, 雨宮 剛, 平松聖史ほか: 乳癌骨転移に対するビスホスホネート長期投与による非定型大腿骨骨折の1例. *日臨外会誌* **78**: 21-25, 2017
- 6) 西口 滋, 藤原弘之, 山根逸郎ほか: 非定型大腿骨骨折を生じた乳癌骨転移の2症例. *中部整災誌* **59**: 161-162, 2016
- 7) 林 智志, 河村健二, 水谷泰士ほか: ゼレドロン酸長期投与に伴う非定型大腿骨骨折 骨折部で髓腔が骨性に閉鎖していた1例. *整・災外* **58**: 827-829, 2015
- 8) 村山一宏, 楊 鴻生, 岡山明洙ほか: 乳癌に対して bisphosphonate 製剤(ゼレドロン酸)の長期投与後に発生した両側非定型大腿骨骨折の1例. *中部整災誌* **57**: 1347-1348, 2014
- 9) 寺西裕器, 川崎元敬, 岡上裕介ほか: ゼレドロン酸長期投与により両側非定型大腿骨骨折を生じた乳癌骨転移の1例. *中部整災誌* **59**: 389-390, 2016
- 10) 工藤健史, 岸本健太, 西原寛玄ほか: ゼレドロン酸長期投与中に非定型大腿骨骨折を来した2例. *中部整災誌* **57**: 1345-1346, 2014
- 11) Shane E, Burr D, Ebeling PR et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* **25**: 2267-2294, 2010
- 12) Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* **29**: 1-23, 2014
- 13) Ota S, Inoue R, Shiozaki T et al: Atypical femoral fracture after receiving antiresorptive drugs in breast cancer patients with bone metastasis. *Breast Cancer* **24**: 601-607, 2017
- 14) Dell RM, Adams AL, Greene DF et al: Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* **27**: 2544-2550, 2012
- 15) Puhaindran ME, Farooki A, Steensma MR et al: Atypical subtrochanteric femoral fractures in patients with skeletal malignant involvement treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am* **93**: 1235-1242, 2011
- 16) Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al: Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* **31**: 16-35, 2016
- 17) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P: Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* **364**: 1728-1737, 2011